Aus dem Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen
ehem. Direktor: Professor Dr. med. R. Bauer

Ergebnisse der Brustkrebsbehandlung 1949 bis 1961 im Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen unter besonderer Berücksichtigung der Hormontherapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Khalid Tucktuck
aus
Nablus - Palästina

1968

9635

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547601_0062

Aus dem Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen
ehem. Direktor: Professor Dr. med. R. Bauer

Ergebnisse der Brustkrebsbehandlung 1949 bis 1961 im Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen unter besonderer Berücksichtigung der Hormontherapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Khalid Tucktuck
aus
Nablus - Palästina

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan	Professor Dr. med. W. Graumann
1. Berichterstatter :	Professor Dr. med. H. Schmidt
2. Berichterstatter :	Professor Dr. med. R. Bauer

Herrn Professor Dr.med. R. Bauer danke ich für die Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung der Untersuchungen.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Professor Dr.med.H. Schmidt für sein Interesse an meinen Problemen und für interessante und wertvolle Diskussionen.

INHALTSVERZEICHNIS

SEITE

A) ALLGEMEINER TEIL

I. Einführung 5

a) Kurzer geschichtlicher Überblick 5

b) Arbeiten über die Mammakarzinombehandlung in TÜBINGEN 9

II. Die Hormontherapie des Mammakarzinoms 11

a) Ätiologie des Mammakarzinoms im Zusammenhang mit Hormonen 11

b) Therapeutische Einwirkungen auf den Hormonhaushalt beim Brustkrebs 14

1.) Hormontherapie durch Ausschaltung endokriner Drüsen 14

a) Ovarien 14

b) Nebennierenrinde 16

c) Hypophyse 17

2.) Medikamentöse Hormontherapie 19

a) Hormontherapie mit Androgenen 20

Theoretische Erklärung 20
Chemie 20
Indikationen und Dosierung 22
Ergebnisse 23
Nebenwirkungen 26

b) Hormontherapie mit Östrogenen 27

Theoretische Erklärung 27
Chemie 27
Indikationen und Doesierung 27
Ergebnisse 28

SEITE

B) SPEZIELLER TEIL 30

I. Zahl der Brustkrebs-Patienten 30

II. Stadieneinteilung nach STEINTHAL 31

III. Mammakarzinom und Lebensalter 32

IV. Art der Hormontherapie 35

a) Medikamentöse Hormontherapie 35

1.) Prophylaktische und kurative Hormongaben 35

2.) Die angewendeten Medikamente 36

3.) Dosis 36

4.) Nebenwirkungen 36

b) Hormontherapie durch Ausschaltung endokriner Drüsen 37

V. Die 5-Jahreüberlebensdauer bei prophylaktischer und kurativer Behandlung 37

VI. Zeit zwischen Operationstag und Beginn der Hormontherapie 38

VII. Frühzeitige Hormonbehandlung und 5-Jahreüberlebensdauer 39

VIII. Die 5-Jahreüberlebensdauer in beiden Gruppen 40

C) DISKUSSION 41

D) ZUSAMMENFASSUNG 48

LITERATURVERZEICHNIS 50 - 55

LEBENSLAUF

A) ALLGEMEINER TEIL

I. Einführung.

a) Kurzer geschichtlicher Überblick

Mammakarzinome wurden schon vor Jahrtausenden beobachtet. Etwa 30 Jahre n. Chr. beschrieb CELSUS die Behandlung des Brustkrebses durch Brennen, Ätzen und Ausschneiden. Er empfahl neben der Operation auch die Anwendung medikamentöser Mittel; außerdem erwähnte er das Auftreten von Rezidiven.
Eineinhalb Jahrhunderte später haben GALEN und LEONIDAS von ALEXANDRIEN eine Radikaloperation mit Messer und Glüheisen durchgeführt (nach KLEINSCHMIDT, O.).

Unter dem Einfluß von D'Aquapendente und HILDANUS wurde die operative Behandlung Ende des 16. Jahrhunderts zur Hauptmethode erhoben. Zu dieser Zeit entfernte man bisweilen auch die axillären Lymphdrüsen. Vom Ende des 17. Jahrhunderts bis Mitte des 18. Jahrhunderts wurde die Operationstechnik immer verbessert, besonders durch PETIT, dessen Methode schon in erheblichem Maße unserer ähnelte. Man behandelte Brustgeschwülste damals bevorzugt operativ, nur bei inoperablen Fällen ging man mit Medikamenten, wie ZITTMANschem Dekokt, Jod und Lebertran (wie von DIEFFENBACH empfohlen) vor (nach KLEINSCHMIDT, O.) .

Im 19. Jahrhundert wurde von vielen Forschern und Chirurgen die vollständige Entfernung der Mamma samt der umliegenden Muskulatur vertreten. Durch die Bemühungen von MOORES, KÜSTER, ROTTER, HEIDENHEIM, HALSTED, RODMAN u.v.a. in den Jahren 1860 - 1890 war die operative Therapie bis zur Vollkommenheit entwickelt worden (nach MUNTEAN u. NISSEN , R.) . Die

Erweiterung der Operation durch Ausräumung der Supraclaviculärgrube - wie von HALSTED vertreten - konnte sich wegen der Erhöhung des Operationsrisikos zunächst nicht durchsetzen (nach MUNTEAN).

Die Einteilung der Mammakarzinome nach Stadien hat der Chirurg STEINTHAL eingeführt.

Wenn eine Mammageschwulst die Größe bis zu einer Pflaume besitzt und weder mit der Haut oder dem Musculus pectoralis verwachsen ist, noch Metastasen in den axillären und supraclaviculären Lymphknoten zu finden sind, dann handelt es sich um ein Mammakarzinom in Stadium (oder STEINTHAL) I.

Ist die Geschwulst größer geworden, mit der Haut verwachsen, oder sind Metastasen in den axillären Lymphknoten vorhanden, dann liegt das Stadium (STEINTHAL) II vor.

Bei weiterer Vergrößerung und zusätzlichem Metastasenbefall auch der supraclaviculären Lymphdrüsen handelt es sich um das Stadium (STEINTHAL) III.
(Hier sei erwähnt, daß R. BAUER Mammakarzinome, die Metastasen in den axillären Lymphknoten gebildet haben, darüber hinaus aber ulceriert sind, mit dem Stadium II - III bezeichnet hat.)

Die therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten der Röntgenstrahlen für die Geschwulstbehandlung erkannte man schon bald nach deren Entdeckung. Die Röntgentherapie der malignen Tumoren geht auf den Tübinger PERTHES (1903) zurück (K.H.BAUER).

Selbstverständlich waren für die Frühfälle des Mamma-Ca. (Stad.I nach STEINTHAL) die Operationsergebnisse befriedigend (Holfelder).

Da bei den fortgeschrittenen operablen Fällen in größerem Ausmaß Rezidive auftraten (HINTZE), versuchte man, die zurückgebliebenen Tumorreste und Krebszellen durch eine post-operative (sog. prophylaktische) Röntgenbestrahlung zu vernichten (PFAHLER 1902, BECLERE 1904 - nach MUNTEAN) .
Auch eine prä-operative Röntgenbestrahlung war seit 9121 als weitere Maßnahme der Brustkarzinom-Behandlung versucht worden.

Auf einem Kongreß der deutschen Röntgen-Gesellschaft in Heidelberg stellte PERTHES 1923 fest, daß 13 deutsche Kliniken die Nachbestrahlung praktizierten, ebensoviel sie aber ablehnten, während prä-operativ nur in 5 chirurgischen Kliniken bestrahlt wurde.

In den folgenden Jahren wurden die therapeutischen Resultate fortlaufend verbessert, und die Kombination von chirurgischer Behandlung und Röntgenbehandlung konnte als 'Methode der Wahl" angesehen werden.(BOHLIG, H. 1955)

Eine zusätzliche Möglichkeit der Brustkrebsbehandlung bietet die Hormontherapie.

Bereits 1889 hat SCHINZINGER an die Beeinflussung des Mammakarzinoms durch einen Eingriff in den Hormonhaushalt gedacht. SCHINZINGER hielt die Entfernung der Ovarien bei Frauen mit Brustkrebs für erforderlich, um eine Atrophie und Abkapselung der Krebsherde zu erreichen (nach K.H. BAUER, zitiert nach KRAHE, M.).

CORI, (1927) BURROWS (1945), WRIGHT, P. (1950) haben gezeigt, daß das Mammakarzinom in der Tat offensichtlich vom Follikelhormon abhängig ist.

LACASSAGNE hat 1933 die Beobachtung gemacht, daß die Kastration bei Mäusen den Brustkrebs hemmt, dagegen große Dosen von weiblichen

Hormonen die Entwicklung der Geschwulst begünstigen. (DOMAGK, G.)

Die entsprechende Anwendung des LUCASSAGNE'schen Prinzips hat bei bestimmten menschlichen Tumoren zum Erfolg geführt, und zwar in Form der sog. paradoxen Hormonbehandlung (DOMAGK , G.)

LOESER und ULRICH führten 1939 zum erstenmal das männliche Geschlechtshormon in die Behandlung des Mamma-Karzinoms ein (nach K.H.BAUER).

b) Über die Mammakarzinombehandlung in TÜBINGEN.

Die Therapie des Brustkrebses hat, wie aus der einleitenden historischen Betrachtung hervorgeht, eine besondere Tradition am Tübinger Klinikum. Nicht nur die schon erwähnte Einführung der Strahlentherapie durch den Tübinger Chirurg PERTHES ist hier anzuführen, sondern auch ganz besonders das seither anhaltende Bemühen, über den Wert dieser Behandlungsmethode Klarheit zu gewinnen.

Vierzig Jahre ist es her, daß der damalige Oberarzt der Chirurgischen Klinik JÜNGLING eine prinzipielle Kritik an der bis dahin üblichen Aneinanderreihung von Statistiken übte und darauf hinwies, daß auf diesem Wege keine Aussage über den Wert oder Unwert der Bestrahlungsbehandlung möglich sei. Diese Kritik ist heute nicht nur in gleichem Maße aktuell wie im Jahre 1926, sondern hat deshalb noch an Wert gewonnen, weil in den letzten 40 Jahren eine sehr große Zahl teilweise auch recht umfangreicher Statistiken veröffentlicht wurde, ohne daß der Wert wie auch der Unwert der Strahlentherapie bei der Brustkrebsbehandlung bewiesen wäre.

In einem Referat, das JÜNGLING 1926 auf dem Kongress der Deutschen Röntgengesellschaft in Berlin hielt, berichtete er unter anderem über Egebnisse der Mammakarzinombehandlung in Tübingen von 1910 bis 1922.

In dieser Zeit wurden 447 Patientinnen mit Brustkrebs behandelt. 202 wurden nur operiert und 245 wurden operiert und nachbestrahlt.

JÜNGLING's Zusammenstellung umfasste auch die Statistiken von NEHER, der seinerseits über die Ergebnisse der Nachbestrahlung in Tübingen von 1918 bis 1919 berichtete.

In seinem Bericht wurden die Ergebnisse der 3- und 5-jährigen Überlebensdauer bei der Operation und bei Operation und Nachbestrahlung verglichen.

Nach dem Kriege ließ der Direktor des inzwischen errichteten Medizinischen Strahleninstitus, R. BAUER, die Ergebnisse der Brustkrebsbehandlung aus den Jahren 1929 bis 1949 durch DEGEN feststellen und berichtete hierüber auf dem Deutschen Röntgenkongress 1949.

Anschließend gab R. BAUER eine detaillierte Schilderung der Technik bei der prophylaktischen Nachbestrahlung des Brustkrebses wie auch der bei Metastasen und Lokalrezidiven an.

Erste Ergebnisse, die mit dieser Bestrahlungsweise in den Jahren 1949 - 1959 gewonnen wurden, stellte IBRAHIM, Z. 1966 zusammen. Anna MAWIADU berichtete über die Resultate der Vorbestrahlung.

Außer der Bestrahlung wurden vom Medizinischen Strahleninstitut in Tübingen bei allen noch menstruierenden Frauen, die an Rezidiven oder Metastasen erkrankten, grundsätzlich - ihr Einverständnis vorausgesetzt - die Röntgenkastration und die Hormontherapie, wie sie schon in den vierziger Jahren von MEYER und WINTZ angegeben wurde, durchgeführt.

Nach R. BAUER ist die "prophylaktische hormonelle Behandlung eine zusätzliche Maßnahme, die weder das strahlentherapeutische noch das chirurgische Vorgehen ersetzen soll und kann".

In der vorliegenden Arbeit wird über die Ergebnisse der Brustkrebsbehandlung vom 1.1.1949 bis 31.12.1961 berichtet. Es wird versucht, festzustellen, ob eine Verbesserung der Heilungsquote eingetreten ist, nachdem mit Hormonen behandelt wurde. Dabei wurde ein Vergleich zwischen der Mammakarzinom-Behandlung mit und ohne anschließende Hormontherapie durchgeführt.

II. Die Hormontherapie des Mammakarzinoms

a) Ätiologie des Mammakarzinoms, unter besonderer Berücksichtigung hormoneller Zusammenhänge

Für die Entstehung von Tumoren gibt es eine Anzahl von Ursachen, die entweder einzeln oder zusammen zur Tumorentwicklung führen. Hier wird nur versucht, die besonderen exogenen und endogenen Faktoren, die zur Entstehung eines Mamma-Ca. führen, kurz zu erläutern.

Exogene Faktoren scheinen eine verschwindend kleine Bedeutung zu haben. Rasse, geographische Verteilung, Beruf, Trauma, Auswahl von Nahrungs- und Genußmitteln, ließen keine sichere Beziehung erkennen. Bei Frauen mit geringer Sexualbefriedigung, bei Unverheirateten, bei Frauen mit geringer Kinderzahl oder fehlendem Stillvermögen und auch bei Nonnen soll das Mamma-Ca.,im Gegensatz zum Uteruskarzinom, häufiger aufgetreten sein (FISCHER, W.). Auch in China und Japan ist der Brustkrebs seltener beobachtet worden (NISSEN).

Daß das Mammakarzinom vererbt werden soll, läßt sich nicht genügend beweisen. DEGEN fand unter 1271 Frauen mit Brustkrebs nur bei 45 Patientinnen (= 3,7 %) eine hereditäre Belastung.

Mit der Isolierung von Östrogen und chemisch ähnlichen Stoffen durch BUTENANDT (1929) sowie auf Grund der Experimente von LACASSAGNE (1939), insbesondere durch die Versuche mit Follikulin, wurde mehr über die Einflüsse solcher Hormone auf die Mamma und die Brustkrebsentstehung bekannt (DOMAGK, G.). BUTENANDT hat die Verwandschaft solcher Hormone mit karzinogenen Stoffen gezeigt, jedoch fehlt der Beweis, daß solche Hormone zu karzinogenen Stoffen im menschlichen Körper umgebildet werden können.. (BUTENANDT u. DANNENBERG)

Nach WILSON, R. soll das Östrogen nur vorhandene maligne Mammatumoren in ihrem Wachstum anregen, nicht aber ihre Entstehung verursachen, zumal da die Östrogenproduktion in steigendem Lebensalter bei zurückgehender Brustkrebshäufigkeit nachläßt. Auch das Follikelhormon sei wie das Stilböstrol nach FISCHER nur bedingt karzinogen. Diese Hormone gelten eher als "promoting" und nicht als "initiating agents" (nach FISCHER).

Da die Brustdrüse in ihrer Funktion von den inkretorischen Drüsen beeinflußt wird, besonders von der Hypophyse und den Keimdrüsen, und zwar durch Prolaktin und STH (somatotropes Hormon), ist anzunehmen, daß eine Störung der Funktion oder des Reglermechanismus Veränderungen am Erfolgsorgan, in diesem Fall der Mamma, bewirken (HAMPERL, H.).

Die auslösenden Ursachen des Mammakarzinoms sind unbekannt. Sie setzen sich wahrscheinlich aus einer Summe verschiedener Relationen zwischen Hypophyse, Nebenniere und Gonaden einerseits, metabolischer sowie hereditärer Momente andererseits zusammen. Eine besondere Schwierigkeit für die Hormontherapie liegt in der Tatsache begründet, daß nicht alle Mammatumoren hormonabhängig sind.

Folgende klinische Beobachtungen sind als Zeichen des Zusammenhanges von weiblichen Hormonen mit dem Brustkrebs zu werten:

1) größere Wachstumsgeschwindigkeit der Karzinome bei schwangeren Patientinnen (BAUER, K. H.).
2) ein verspäteter Eintritt der Menopause bei Patientinnen mit Mammakarzinom (BAUER, R.).
3) häufiges Auftreten von Rezidiven und Metastasen und Befall der anderen Brustdrüse sowie kürzere Lebenserwartung bei jüngeren, noch menstruierenden Patientinnen (BAUER, R.),
4) prä-menstruelle Brustdrüsenbeschwerden bei 70% der Patientinnen mit Mamma-Ca. , die"als Zeichen einer Hyperfollikulinwirkung gedeutet werden müssen" (BAUER, R.).

Es wurde auch beobachtet, daß multipare Frauen weniger an Brustkrebs erkranken, weil ihr Ovarien "verändert sind" (PYRRAH), und daß bei 85 % aller Frauen mit Mammakarzinom eine Hyperplasie der Ovarien vorlag (PORRIT, A.).
Bei Frauen, die aus irgend einem Grund ovariektomiert wurden, fiel auf, daß das Auftteten eines Mammakarzinoms seltener war (BAUER, K.H.).

Die weiblichen Hormone greifen also in das Krebsgeschehen ein. Sie sind nicht kanzerogen, aber ihre Überdosierung begünstigt das Krebswachstum und umgekehrt wirkt ihr Entzug "antikanzerogen" (FRESKA, F. zit. nach K.H. BAUER).

b) Therapeutische Einwirkungen auf den Hormonhaushalt beim Brustkrebs

Die Hormontherapie besteht aus:

1.) Ausschaltung der endokrinen Drüsen, welche auf die Geschlechtshormonbildung einwirken.

2.) Gaben von entsprechenden Hormonen (medikamentöse Hormontherapie).

Im Gegensatz zur Operation und Bestrahlung mit ihrer lokalen bzw. regional begrenzten Wirkung entfaltet die Hormontherapie ihren Einfluß im ganzen Organismus. Hieraus ergibt sich ihre Eignung besonders für die Behandlung von fortgeschrittenen Mammakarzinom-Fällen.

1.) Hormontherapie durch Ausschaltung endokriner Drüsen

Zweck dieser Behandlung ist die Herabsetzung bzw. Praevention der Produktion von weiblichen Hormonen. Das wird erzielt durch Ausschaltung der

a) Ovarien

Die operative Entfernung der Ovarien wurde vor langer Zeit schon in Erwägung gezogen.
Für den Erfolg der Brustkrebsbehandlung durch die Ovariektomie spielen folgende Faktoren eine Rolle:

1. Alter der Patientinnen
2. Kombination der Ovariektomie mit der zusätzlichen Ausschaltung weiterer endokriner Drüsen,
3. Kombination der Ovariektomie mit Gaben von gegengeschlechtlichen Hormonen,
4. Art der Ausschaltung der Ovarien: röntgenologisch/operativ,

5. Stadium des Mammakarzinoms und Zeitpunkt der Ovariektomie
6. Hormonabhängigkeit der Mammakarzinome.

Nach STRONG, J.A. soll sich die Oophorektomie als wirksamster Eingriff bei Mamma-Ca. -Kranken vor der Menopause herausgestellt haben. Außerdem gibt dieser Eingriff einen Hinweis, ob der Tumor hormonell anspricht. Die Oophorektomie ist nicht allgemein akzeptiert. Immerhin nimmt bei Patienten vor der Menopause durch die Ovariektomie das erscheinungsfreie Intervall zu. Der Auto hat den Erfolg dieses Eingriffes bei 187 Fällen gezeigt. STRONG zeigt auch, daß die Östrogenausscheidung bei behandelten Patienten unter der bei einer Kontrollgruppe lag. Daraus folgerte er, daß die Ovarien noch post-menopausisch eine sekretorische Aktivität entfalten. Da die Produktion von Östrogen bei Frauen im Klimakterium nicht ganz aufhört, soll auch bei Patientinnen mit Brustkrebs, die sich jenseits der Menopause befinden, eine beiderseitige Oophorektomie durchgeführt werden (PORRIT, A.).

Nach MARTZ, G. soll man die Hormontherapie, je nach Alter der Frau, mit der Ovariektomie anfangen lassen und erst später mit Exstirpation weiterer endokriner Drüsen oder der Zufuhr gegengeschlechtlicher Hormone fortsetzen. Mit diesem Behandlungsschema wurden gute Resultate erzielt. Bessere Ergebnisse als durch die Exstirpation der Nebennierenrinde und Hypophysektomie haben POPPE und GREGL durch Kastration und prä- und postoperative Hormongaben erzielt. POPPE und GREGL haben bei 284 Patientinnen mit Brustkrebs Stadium II und III vor- und nachbestrahlt, die Röntgenmenolyse durchgeführt und dann mit Androgenen behandelt. Die Überlebensrate dieser Patienten war höher als bei Kranken, welche die zusätzliche Hormontherapie nicht erhielten. Außerdem wurde das Auftreten von Rezidiven und Metastasen seltener beobachtet.

NISSEN-MEYER, R. erzielte mit prophylaktischer Bestrahlung der Ovarien bei Patientinnen im Stadium I und II in der Menopause

und bei Frauen bis zu 70 Jahren gute Ergebnisse. Bei Frauen im Praeklimakterium hängt die Prognose nicht selten von der Ovariektomie ab. Nach Möglichkeit soll man die chirurgische statt der röntgenologischen Kastration durchführen.

Zur Hormonabhängigkeit und Auswahl der Patientinnen für die Ovariektomie hat PEARSON (zit. nach STÖTTER und MAYTHALER, F.) festgestellt, daß eine Schwankung in Serum - und Urincalcium parallel mit der hormonellen Zyklusänderung vor sich geht. Wenn demnach der Calciumgehalt vor den Menses ansteigt und danach abfällt, sei ein günstiger Effekt durch die Kastration der Frau zu erwarten.

Der Autor unterschied zwei Typen des Mammakarzinoms: Hormonabhängige Tumoren, die ungünstig durch Östrogene beeinflußt werden, und hormonunabhängige Tumoren, die durch Follikelhormone nicht beeinflußt werden können. Östrogene wurden auch Patientinnen mit Mammakarzinommetastasen im Skelett gegeben, um diejenigen Kranken auszulesen, die von einer Kastration Nutzen haben werden. Ein Anstieg der Calciumausscheidung nach Verabfolgung von Östrogenen weist auf eine hormonelle Abhängigkeit hin und kennzeichnet die Patientinnen, die von der Entfernung der Bildungsstätte des Östrogens profitieren.

b) Nebennierenrinde

Da nach Ausfall der Ovarien die Produktion von Östrogenen von der Nebennierenrinde übernommen wird, wurde die doppelseitige Adrenalektomie empfohlen (nach POPPE, GREGL und PYRAH).

Die Verfasser kompensierten das Nebennierenhormon durch Gaben von Glyco- bzw. Mineralcorticoiden. Zur Ausschaltung der stimulierenden Wirkung von ACTH (adrenocorticotropes Hormon) auf das akzessorische Nebennierenrindengewebe haben sie auch die Entfernung der Hypophyse empfohlen. Die Ergebnisse dieser Behandlung waren aber nicht so gut wie durch die Kombination von Kastration und postoperativen Hormongaben.

Nach einer Adrenalektomie hat PYRAH mit hohen Dosen von Cortison behandelt. Diese Behandlungsart führte zur Besserung des Krankheitsverlaufes. Ferner hatte sich gezeigt, daß zwischen histologischem Typ und Hormonansprechbarkeit kein Zusammenhang besteht. Bei der Adrenalektomie spielen weder Alter noch das Verhältnis zur Menopause eine Rolle. Zu Ergebnissen, die besser waren als die der Adrenal- und Hypophysektomie, kam GERHARTZ, H. (1960), der den Inoperableb Brustkrebs mit über Monate fortgesetzten Cortisongaben behandelte.

Die Ausschaltung der Nebennierenrinde wird von PRINZ abgelehnt, die der Hypophyse dagegen wird günstiger beurteilt.

c) Hypophyse

Das ACTH der Hypophyse kann auf das vorhandene akzessorische Nebennierenrindengewebe einwirken und dadurch die Östrogenproduktion bei Frauen, bei denen Ovarien und Nebennierenrinde entfernt werden (POPPE, H. und GREGL, A.). Nach PRINZ scheint die radiologische Ausschaltung der Hypophyse mit Radiogoldimplantation besser als die chirurgische Entfernung zu sein.

Ein Unterschied zwischen dem Erfolg einer Adrenalektomie und einer Hypophysektomie ließ sich nicht beweisen. Es ist auch bisher nicht möglich, im voraus festzustellen, welche Patienten auf Adrenalektomie, auf Hypophysektomie oder auf keinen der beiden Eingriffe ansprechen. Bedeutung sollen Alter, Schilddrüsenfunktion, Ernährungszustand und das Verhältnis der 11-Desoxy-17-oxysteroide zu 17-Hydroxycorticosteroiden haben. Die Produktion und Zirkulation von 17-Hydroxycorticosteroiden soll durch die Schilddrüsenfunktion beeinflußbar sein. Das ließ sich jedoch experimentell nicht beweisen (STRONG, J.A.).

LÖSER (Zit. nach STOLL, B.A.) stellte einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Mammakarzinomen und herabgesetzter Schilddrüsenfunktion fest. Allerdings ließ sich durch Schilddrüsenhormongaben, kombiniert mit Östrogen, kein positives Ergebnis erzielen.

WITT, J., GARDNER, B., GORDON, S. GRAHAM, W., haben eine objektivierbare Tumorregression bei 3 von 27 Fällen beobachtet und zwar nach Hypophysektomie und Gaben von 30 mg Hydrocortison mit 50 gamma T 3/Tag.

Dasselbe wurde bei 2 von 22 Patientinnen bei Gaben von 30 mg Hydrocortison ohne Hypophysektomie beobachtet. Die Autoren schätzen die Testovironbehandlung (s.unten) höher ein als die Hypophysektomie, die zu tödlichem Ausgangoder zum Diabetes insipidus führen kann.

2.) Medikamentöse Hormontherapie

Statt oder neben dem Entzug der Hormone, die auf den Verlauf des Brustkrebses wirken, durch Ausschaltung endokriner Drüsen - wie in Abschnitt 1 beschrieben -, besteht die Möglichkeit der Beeinflusssung des Hormonhaushalt durch Gaben von Sexualhormonen wie Androgene und Östrogene.

Durch große Gaben von Androgenen oder Östrogenen wird über einen primär hypothalamischen Angriffspunkt die Bildung und Sekretion von Gonadotropinen der Adenohypophyse gehemmt. Da die Bremsung der Gonadotropine geschlechtsunspezifisch ist, läßt sich durch Gaben von diesen Stoffen beim weiblichen Organismus die Bildung von Östrogenen hemmen und die Ovulation unterdrücken. Dabei ist die Bremsung der Hypophysensekretion das wesentliche Moment (KUSCHINSKY und LÜLLMANN).

Die Gabe von gegengeschlechtlichen Hormonen bewirkt "keine einfache Neutralisierung" der unerwünschten gleichgeschlechtlichen Hormone im Körper. Stattdessen kommt es zu komplizierten Vorgängen, welche die dem Sexualhormon übergeordneten Organe beeinflussen (DICK, W.).

Es wird zwar gefordert, daß die medikamentöse Hormontherapie entgegengesetzt dem gefundenen Kerngeschlecht der Mammakarzinome eingeleitet werden soll. ZANELLA, E., PERRACHIA, A. und CHIAMPO, L. haben jedoch gezeigt, daß zwischen der Art der Hormonbehandlung (Östrogene und Androgene), dem Geschlechtchromatin der Neubildung und dem klinischen Verlauf keinerlei Beziehungen bestehen.

Nach neueren Untersuchungen soll es gar nicht die hormonelle Wirkungskomponente der genannten Hormone sein, die das Tumorwachstum beeinflußt (SEGALOFF, WEETH, RONGONE, MURISON und BOWERS). Die Autoren stellten fest, daß bei unseren bisherigen Forschungen über Hormontherapie der hormonabhängigen Organgeschwülste noch vieles ungeklärt geblieben ist.

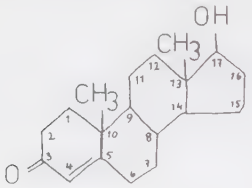
a) Hormontherapie mit Androgenen

Theoretische Erklärung

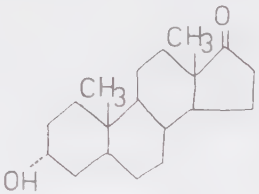
Für die krebshemmende Wirkung dieser Stoffe gaben KARLSON (1961), BUTENANDT u. Mitarbeiter (1960) (nach K.H. BAUER) folgende Erklärung: Obwohl diese Stoffe für das männliche Geschlecht physiologisch sind, hemmen sie die Synthetisierung von Ribonucleinsäure und damit die Protein - und Enzymsynthese in den Krebszellen. Dadurch wird die Proliferation der Karzinomzellen unterbunden.

Chemie

Die männlichen Hormone sind Derivate des Testosteron (Delta 4-androsten-17 ß-01-3-on).



TESTOSTERON

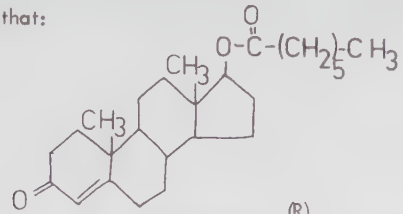


ANDROSTERON

Obwohl Testosteron und dessen Ausscheidungsprodukt Androsteron für die Brustkrebsbehandlung anwendbar sind, hat man Derivate von Testosteron benutzt um

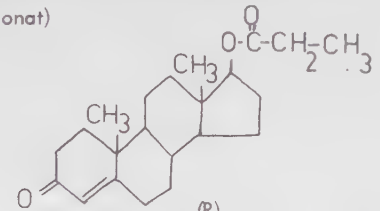
1. die Wirkungsdauer zu verlängern
2. die orale Zufuhr zu ermöglichen
3. den anoblen Effekt auszunutzen und um
4. die Virilisierung zu vermindern (KUSCHINSKY u. LÜLMANN).

Eines dieser Derivate ist Testoviron-Depot(R). Diese Substanz ist Testosteronönanthat:



TESTOVIRON-DEPOT(R)

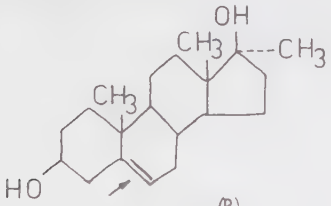
Ein anderes Testosteronderivat ist Perandren(R) (Testosteronpropionat)



PERANDREN(R)

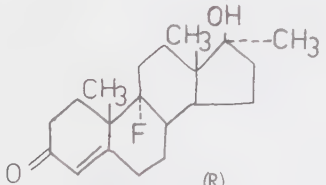
Die Wirkungsdauer beider Depotpräparate wird durch Veresterung der C-17-Hydroxylgruppe verlängert.

Notandren(R) (Methandriol) besitzt einen anderen Bau der Doppelbindung



NOTANDREN(R)

Per os wirksame Präparate sind Perandren-Linguetten(R) oder Testoviron-Linguetten(R) und Ultandren(R) = Fluoxymesteron:



ULTANDREN(R)

Ein weiteres halogeniertes Testosteronderivat ist 9a-fluor-11-keto-17-methyltestosteron. Ein Bromderivat ist 6ß-dibromomethyltestosteron-propionat.
19-Norandrostenol-phenylpropionat (VEB Jenapharm) und 19-Norandrostenol-ondecanoat wurden auch für die Brustkrebsbehandlung herangezogen.

Indikationen und Dosierung

Obwohl man mit Androgenen Patientinnen jeden Alters behandeln kann, werden die Androgene im Gegensatz zu Östrogenen bei Patientinnen, die sich vor der Menopause befinden, bevorzugt (NISSEN, R. und PRINZ).

Nach POPPE, H. u. GREGL, A. kann man mit Androgenen prae- und post-operativ behandeln, z.B. in Form von Testosteronpropionat (Perandren (R)). Dies soll eine Hemmung der hormonellen Inkretion bewirken. Allerdings läßt sich eine vollständige Beseitigung der unerwünschten Östrogene nicht in allen Fällen erreichen.

Auf die zusätzlichen Androgengaben (Testoviron (R)) bei histologisch gesichertem Stad. I kann verzichtet werden (BAUER, K.H.).
Testosteron ist prphylaktisch nur bei

1. jüngeren (PRUDENTE, zit. nach R.BAUER), noch menstruierenden radikaloperierten Frauen (BAUER, R.) und
2. bei Patientinnen in Stadium II (BAUER, K.H.) nach R.BAUER besonders bei denjenigen, die praemenstruelle Brustdrüsenbeschwerden in der Anamnese angaben, indiziert.

Kurative Androgengaben sind bei

1. subjektiver oder objektiver Verschlechterung des Krankheitsverlaufes (Erna SCHMIDT-UEBERREITER),
2. Versagen der Kastration (PEARSON, MacLEAN, LIPSET, WEST, LI, CHAMORRO)
3. sowie beim Vorhandensein von Rezidiven und Metastasen (CHAMORRO u.a.) indiziert.

Die Dosis ist nicht einheitlich festzusetzen, sondern unterliegt individuellen Schwankungen. Bessere Ergebnisse sind bei mehrmaligen, über Monate dauernden postoperativen Gaben erzielt. (R. BAUER)

Prophylaktische Gaben sollten etwa 100 mg Perandren (R) - als Implantat - alle 8 - 10 Wochen betragen (R.BAUER).
K.H. BAUER empfiehlt eine einmalige Gabe von 250 mg Testoviron (R)-Depot und dann Ultandren (R)-peroral (anfangs 1 Tabl. zu 1 mg/Tag, später 3, noch später 2 Tabl./Woche).

Für die kurative Behandlung von Metastasen werden größere Mengen benötigt (BAUER,R.).
Die Dosen liegen zwischen 2 mal 50 mg Testoviron/Woche (Erna SCHMIDT-UEBERREITER) und 150 mg Testosteronpropionat (Perandren (R))/Woche (NATHANSON u. KELLY).

Der therapeutische Effekt der männlichen Geschlechtshormone steigt jedoch nicht mit höherer Dosierung (PRINZ, PORRIT,A. u. NISSEN). Die Autoren fanden, daß die Androgene bei Patientinnen, die sich vor der Menopause befinden, am besten wirken. Die Dosis, die sie empfahlen, war 250 mg Testosteron/Woche.

Ergebnisse

Von der medikamentösen Hormontherapie in ihrer unterstützenden Rolle kann man nur erwarten, daß das erscheingsfreie Intervall nach der kombinierten operativen und strahlentherapeutischen Behandlung verlängert wird.

Trotzdem wurden Erfolge bei der Behandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs verzeichnet.
Eine Gemeinschaft von 60 amerikanischen Ärzten hat 944 Patientinnen zwischen 1947 und 1959 mit Hormonen behandelt. Unter der Androgenmedikation (Testosteron) kam es bei 20% der Patientinnen, die sich vor

der Menopause befanden und bei 21% der Kranken nach der Menopause zu einer Remission (bei Östrogenmedikation: 36%). Die Androgene wirkten ab dem 8. post-menopausischen Jahr besser als vorher. Bei Patientinnen nach der Menopause, mit Skelett- und Visceralmetastasen, wirkten die Androgene weniger (KAUTZ, H.D.).

Die Besserungen nach kombinierter Behandlung (Ovariektomie und Testoviron(R) Therapie) bei Patientinnen mit generalisierten Metastasen waren (nach K.H.BAUER):

1. Nachlassen von " rheumatoiden" Knochenschmerzen 4-5 Tage nach der Testoviron(R) -Gabe,
2. Besserung des Allgemeinzustandes der Kranken
3. Rückgang der Blutsenkungsgeschwindigkeit,
   Anstieg des Haemoglobins
4. Senkung des Östrogenspiegels
5. Senkung des Calciumspiegels im Urin und Serum, Neueinlagerung von Calcium inosteolytischen Metastasen und Heilung von Frakturen und Knochendefekten.

Mit 2 mal 50 mg Testosteron/Woche (Gesamtdosis 1200 bis 1800 mg) wurde ein Verschwinden von Lungenmetastasen durch Erna SCHMIDT-UEBERREITER beobachtet.

NATHANSON, Ira und KELLY, R. haben mit 150 mg Testosteronpropionat-gaben/Woche 20% Besserung bei Knochenmetastasen und 50% Besserung bei Weichteilmetastasen erzielt. Testosteronpropionat entspricht Perandren(R).

Mit Ultandren(R) hat KENNEDY, BJ. bessere Erfolge bei der Behandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs.

SEGALOFF, BOWERS, WEETH, RONGONE u. MURISON gaben Fluoxy-mesteron = Ultandren (R) bei 23 Patientinnen. 5 zeigten eine objektive, 13 eine subjektive Besserung. Die Patientinnen befanden sich in der Menopause oder waren kurz vorher ovariektomiert worden. Die Wirkung von

Ultandren (R) soll 10 mal stärker sein als die anderer männlicher Hormone.

Einen Vergleich zwischen Perandren-Linguetten (R), Ultandren (R) und Testosteronpropionat = Perandren (R), bezüglich des klinischen Verlaufs, haben VOLK, H., CIPRUT, S.u. ESCHER, G. bei 51 Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkarzinom durchgeführt. Es hat sich herausgestellt, daß Ultandren (R) und Perandren-Linguetten (R) eine langanhaltende, antitumoröse Wirkung haben. Die anabole und androgene Wirkung von Perandren-Linguetten (R) war schwächer als Ultandren (R). Perandren (R) war stärker als Perandren-Linguetten (R).

Bei Patientinnen, die sich nach der Menopause befanden, haben LEWISON, E.F. u. GROW, L. festgestellt, daß die antitumoröse Wirkung von Perandren (R) stärker war als der Effekt von zwei Androgenen, nämlich von 9a-Fluor-11-keto-17-methyltestosteron und 2-Methyldihydrotestosteronpropionat.

Nebenwirkungen

Alle Androgene, wie Testoviron(R) und ähnliche Stoffe, führten zu Virilisierungserscheinungen.
Unter den unerwünschten Nebenwirkungen von Testoviron(R) wurde bei Brustkrebspatientinnen in der Leipziger Klinik folgendes festgestellt (nach PFEIFFER, J.): Stimmbruch, verstärkter Bartwuchs mit Vermännlichung der Gesichtszüge, Steigerung der Libido, Hitzewallungen, Acne vulgaris, Ödembildung, Genitalblutungen und Hypercalcämie. Die o.g. Patientinnen erhielten 2 mal 150 mg Testoviron(R)/ Woche (VEB Berlin Chemie).

Nach BEKETT, L.u. BRENNAN, M. wurden außer der vorteilhaften gonadotropinhemmenden Wirkung von Ultandren(R) folgende Nebenwirkungen beobachtet: Bei 23 Patientinnen 1 Polyzytämie, 1 Hepatomegalie mit Gelbsucht, ferner allgemeine Virilisierung, gesteigerte Libido, Clitorishypertrophie, Nausea und Ödembildung.
Perandren-Linguetten(R) riefen Na- und H_2O-Retention hervor.

Eine Überdosierung von Androgenen bewirkt eine Hypercalcämie (Nierenschaden) und erhöht die unangenehmen Nebenerscheinungen (K.H.BAUER).

b) Hormontherapie mit Östrogenen

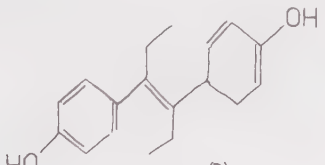
Theoretische Erklärung

Wie die Androgene bewirken die Östrogene eine Hemmung der Sekretion der Gonadotropine im Hypophysenvorderlappen, wodurch die Ovarien atrophieren. Ovulation und Follikelhormonbildung werden unterdrückt.

Chemie

Um die Wirkungsdauer des Östradiols zu verlängern und die orale Zufuhr zu ermöglichen, werden zahlreiche Steroide mit Östrogeneigenschaften hergestellt. Sehr resistant gegen Inaktivierung im Magen-Darm-Kanal ist Äthinylöstradiol (KUSCHINSKY u. LÜLLMANN).

Diäthylstilböstrol = CYREN-A(R) ist ein Stilbenderivat:



CYREN-A(R)

Cyren-B(R) = Diäthylstilböstroldipropionat und Depot-Cyren(R) = Diäthylstilböstroldimethyläther haben eine längere Wirkungsdauer.

Indikationen und Dosierung

Im allgemeinen gelten die gleichen therapeutischen Richtlinien bei der Anwendung von Östrogenen wie bei den Androgenen.

Nach PRINZ, PORRIT, und NISSEN wirken die Östrogene bei Patientinnen, die sich mindestens 5 Jahre nach der Menopause befinden, am besten, von seltenen Ausnahmen abgesehen, bei denen die Östrogengaben keine guten Ergebnisse erzielten.

Nach R. BAUER sind die Östrogene nur bei Frauen jenseits des 60. bzw. 65. Lebensjahres indiziert.

Bei metastasierenden Mammakarzinom-Fällen haben PEARSON, O. LI, C., MacLEAN, J., LIPSETT, M. u. WEST, C. folgende Behandlungsmethoden vorgeschlagen:

a) Bei noch menstruierenden Frauen:
1. Ovariektomie
2. Adrenalektomie
3. Androgengaben
4. Cortisongaben
5. Hypophysektomie

Bleibt die Ovariektomie erfolglos:
1. Cortisongaben
2. Östrogengaben
3. Hypophysektomie

b) Bei post-klimakterischen Frauen: wie a)

Bleibt die Ovar- und Adrenalektomie erfolglos:
1. Östrogengaben
2. Cortisongaben
3. Hypophysektomie

Es ändert sich also lediglich die zeitliche Reihenfolge in der Medikation.

Ergebnisse

Die Behandlung von Brustkrebsmetastasen mit Östrogenen wirkt sich für Patientinnen im Klimakterium bei visceralen Metastasen günstiger aus (Ansprechbarkeit 40%). Die Ansprechbarkeit bei Knochenmetastasen lag bei 30% (PORRIT).

364 Patientinnen, die sich nach der Menopause befanden, wurden mit Östrogenen behandelt. 36% der Patientinnen hatten durch diese Behand-

lung eine Besserung. Bei Patientinnen nach der Menopause zeigten die Östrogene bessere Erfolge (als Androgene) bei der Behandlung von Weichteilmetastasen.

Nach dem 4. menopausischen Jahr wurden die Östrogene als therapeutisches Mittel bevorzugt (KAUTZ).

B) SPEZIELLER TEIL

Die Brustkrebspatienten, die im Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen postoperativ bestrahlt wurden, werden in zwei Gruppen geteilt. Eine Gruppe wurde mit Hormonen behandelt, die andere nicht. In den folgenden Abschnitten werden beide Gruppen nach Lebensalter, 5-Jahresüberlebensdauer usw. verglichen.

1. Zahl der Brustkrebs-Patienten

In den Jahren zwischen 1949 und 1961 wurden 723 Brustkrebs-Fälle behandelt. 81 Frauen sind verschollen.
Bei 357 = 49,4 % dieser Frauen wurde zusätzlich eine Hormontherapie durchgeführt. 366 = 50,6% (darunter 3 Männer) wurden nicht mit Hormonen behandelt.

TABELLE 1 gibt die Zahl und den prozentualen Anteil der Patientinnen an, ihrer Behandlungsart entsprechend.

SPALTE I enthält die Gesamtzahl der männlichen und weiblichen Patienten,

SPALTE II enthält die Patienten, die operiert und bestrahlt wurden (darunter 3 männliche Fälle),

SPALTE III enthält Frauen, die operiert, bestrahlt und zusätzlich mit Hormonen behandelt wurden.

TABELLE 1

		Zahl	%
SPALTE I	Gesamtzahl der Mamma-Ca.-Patienten	723	100
SPALTE II	Zahl der Patienten, die keine Hormontherapie erhielten	366	50,6
SPALTE III	Zahl der Frauen, die zusätzlich Hormone erhielten	357	49,4

II. Stadieneinteilung nach STEINTHAL

Nicht alle unserer Patientinnen wurden in der Tübinger Chirurgischen Klinik operiert. Es ist also anzunehmen, daß die Stadieneinteilung in den einzelnen Kliniken und Krankenhäusern unterschiedlich vorgenommen wurde.

Bei den Frauen, die in Tübingen operiert wurden, erfolgte die Stadieneinteilung vorwiegend nach dem klinischen und nicht nach dem histologischen Befund. Die Einteilung - wie in TABELLE 2 angegeben - ist also nicht ganz unter einheitlichen Gesichtspunkten erfolgt. Die Spalten I, II und III von TABELLE 2 entsprechen denen von TABELLE 1.

Aus TABELLE 2 ist ersichtlich, daß das Stadium II bei allen Patientinnen am häufigsten war (358 von 723 = 49,5%).
Allein bei Frauen, die mit Hormonen behandelt wurden, war das Stadium II mit 208 von 357 Fällen (= 58,2%) am häufigsten .
Die Mammakarzinome waren bei Frauen, die Hormone erhielten, fortgeschrittener als bei Frauen, die keine Hormone erhielten.
Es gab verhältnismäßig mehr Frauen im Stadium II, II-III und III und weniger im Stadium I bei der Gruppe, die mit Hormonen behandelt wurden, als bei der anderen.

TABELLE 2

		Stadium	Zahl	%
SPALTE I	Verteilung der gesamten Mamma-Ca.-Patienten (723)	I	222	100
		II	358	100
		II-III	35	100
		III	52	100
		?	56	100
SPALTE II	Verteilung der Patientinnen, die keine Hormontherapie erhielten (366)	I	165	74,2
		II	150	40,9
		II-III	11	31,4
		III	17	32,6
		?	23	41,1
SPALTE III	Verteilung der Frauen, die zusätzlich mit Hormonen behandelt wurden (357)	I	57	25,8
		II	208	59,1
		II-III	24	68,6
		III	35	67,4
		?	33	58,9

Mammakarzinom und Lebensalter

In TABELLE 3 ist das Alter aller Patientinnen - zum Zeitpunkt der Operation und nicht zum Zeitpunkt der ersten Diagnose - gegeben.

Die Patientinnen wurden in vier Altersabschnitte unterteilt: Praeklimakterium (bis 44 Jahre), Klimakterium (45-50 Jahre), Postklimmakterium (51-60 Jahre) und Senium (über 61 Jahre).

Man sieht, daß die Zahl der Frauen, die keine Hormone erhielten (Spalte II), in höherem Alter zunahm. Ihr Durchschnittsalter betrug 57,8 Jahre (die jüngste war 27, die älteste 82 Jahre alt).

Die mit Hormonen behandelten Frauen hatten dagenen ein Durchschnittsalter von 52,1 Jahren (die jüngste war 30, die älteste 78 Jahre alt). Weniger als ein Fünftel (18,4%) befanden sich im Senium.

Die Abbildungen I bis III stellen graphisch die Verteilung der Patientinnen nach Zahl und Alter dar und sollen TABELLE 3 ergänzen.

Abb. I stellt die Verteilung aller 723 Frauen dar, gleich ob sie mit Hormon behandelt wurden oder nicht.

Abb. II zeigt die Verteilung der Patientinnen, die keine,
Abb. III die Verteilung der Patientinnen, die zusätzlich Hormone erhielten.

Bei Abb. II ist der Gipfel nach rechts, entsprechend dem zuvor Angeführten, bei Abb. III dagegen nach links verschoben. Man sieht also, daß die meisten mit Hormonen behandelten Frauen jünger waren.

TABELLE 3

		Praeklimakt. (bis 44 J.)		Klimakter. (45-50 J.)		Postklimakt. (51-60 J.)		Senium (Über 60 J.)	
		Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Spalte I	Verteilung der gesamten Mamma-Ca.-Patientinnen nach Altersabschnitt (723)	130	100	144	100	214	100	235	100
SPALTE II	Verteilung der Patientinnen, die keine Hormontherapie erhielten, nach Altersabschnitt (366)	39	30,0	55	38,2	108	50,5	164	70,4
SPALTE III	Verteilung der mit Hormonen behandelten Frauen nach Altersabschnitt (357)	91	70,0	89	61,8	106	49,5	68	29,6

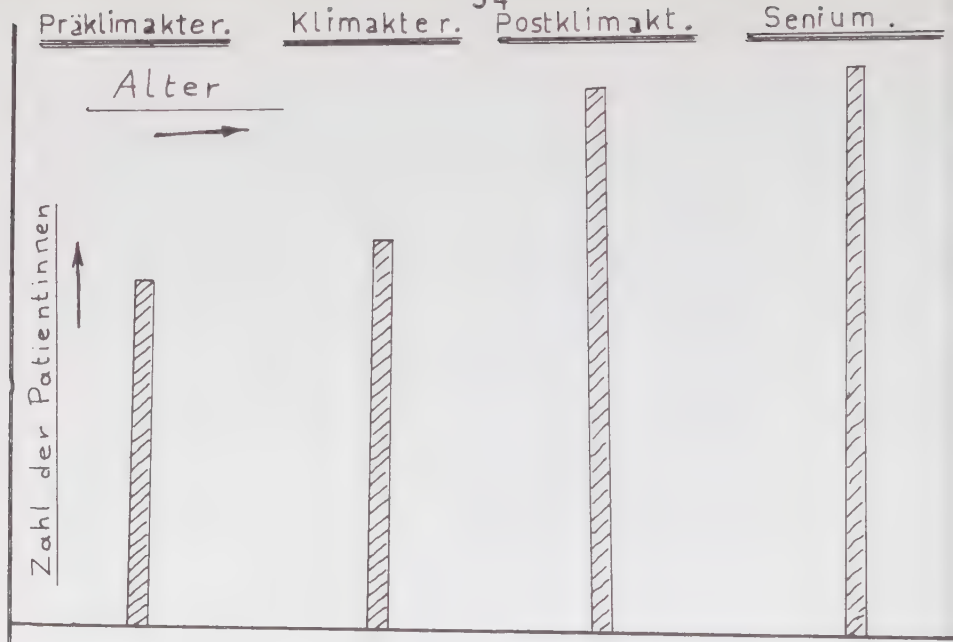


ABB 1.

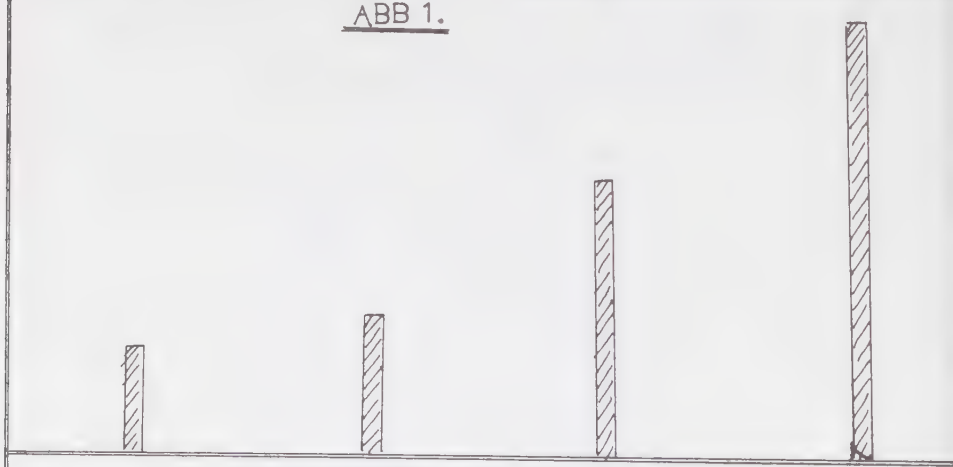


ABB 2.

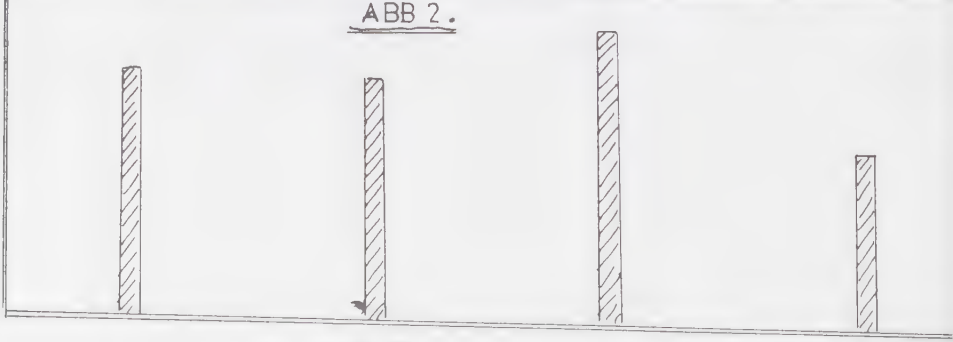


ABB 3

IV. Art der Hormontherapie

a) Medikamentöse Hormontherapie

1. Prophylaktische und kurative Hormongaben

Die Patientinnen wurden zum größten Teil prophylaktisch behandelt, d.h. bevor Rezidive oder Metastasen auftraten.

Die Zahl der prophylaktisch Behandelten war etwa viermal so groß wie die der kurativ behandelten Frauen.

Von insgesamt 357 Frauen wurden 279 = 78,1 %
prophylaktisch und 78 = 21,9 % erst
nach dem Auftreten von Metastasen behandelt.

Der Prozentsatz der Frauen, die 5 Jahre überlebten, war bei Hormonprophylaxe 46,5 % von 279 Patientinnen gegenüber 21,7 % (17 von 78 Pat.) bei kurativen Hormongaben.

TABELLE 4	Zahl	%
Hormonprophylaxe	279	78,1
Hormonkur	78	21,9
Gesamtzahl	357	100,0

Das Verhältnis prophylaktisch/kurativ in den einzelnen Stadien war folgendes:

Stad. I	Prophylaktisch/kurativ 39 : 18 Frauen, also 2 : 1
Stad. II	164 : 44 Frauen (4 : 1)
Stad. II - III	18 : 6 Frauen (3 : 1)
Stad. III	29 : 6 Frauen (5 : 1)
Stad. ?	29 : 4 Frauen (7 : 1)

2. Die angewandten Medikamente

Folgende Präparate wurden angewandt:
PERANDREN(R), TESTOVIRON(R), NOTANDREN(R) und CYREN(R).
Die oben aufgeführten Medikamente enthalten (außer CYREN)
männliche Geschlechtshormone (Androgene).
Von insgesamt 357 Frauen wurden 354 = 98,9 %, ohne Rücksicht
auf das Alter, mit Androgenen behandelt.

Zwischen 1949 und 1953 wurde PERANDREN(R) am häufigsten gebraucht. Nach 1953 wurde PERANDREN(R) durch TESTOVIRON(R) ersetzt. Häufig wurde eine Behandlung mit zwei männlichen Hormonen durchgeführt (z.B. PERANDREN(R) und TESTOVIRON(R)). Nur 3 Frauen wurden mit CYREN(R) behandelt.

3. Dosis

Über die verabreichte wöchentliche bzw. gesamt Dosis können wir keine genauen Angaben machen, weil viele Frauen ihre Medikation z.T. außerhalb des Medizinischen Strahleninstitus erhielten. Die Dosierung erfolgte dort nicht einheitlich.

Die empfohlene prophylaktische Dosis betrug 50 mg/Tag PERANDREN(R) (bis 500 mg), dann 250 mg TESTOVIRON(R) alle 4 bis 6 Wochen (als Implantat). Die Dosis wurde, solange das Krankheitsbild sich verschlechterte, in kürzeren Zeitabschnitten verabreicht. Die Gesamtdosis betrug 4 - 5 Gramm.

4. Nebenwirkungen

Virilisierungserscheinungen, wie Bartwuchs und Stimmbruch, wurden besonders bei Frauen beobachtet, die größere Hormonmengen erhielten.

b) Hormontherapie durch Ausschaltung endokriner Drüsen

Bei 78 von 357 = 21,9 % Frauen wurden, neben einer medikamentösen Behandlung, endokrine Drüsen ausgeschaltet. Die Röntgenkastration, und die Ovariektomie wurden meistens bei Frauen im Stadium II durchgeführt.

Die Röntgenmenolyse wurde bei 71 = 21,1 % Frauen durchgeführt. Ovariektomiert wurden 3 Frauen; nur bei 4 Frauen wurde die Hypophyse bestrahlt.

TABELLE 5 gibt die Zahl der Frauen (nach Stadien geordnet), die Art der endokrinen Ausschaltung und die 5-Jahresüberlebensdauer dieser kleinen Gruppe wieder.

Im allgemeinen überlebten 38,4 % (30 von 78) dieser Frauen 5 Jahre.

TABELLE 5

	Röntgen-Kastr.	Ovariektomie	Hypophysenbestr.	5-Jahre-Überlebende
Stad. I	5		1	2
Stad. II	48	2		21
Stad. II-III	2	1		
Stad. III	8		1	1
?	8		2	6
Gesamt	71	3	4	30

V. Die 5-Jahresüberlebensdauer bei prophylaktischen und kurativen Hormongaben-

Im Stad. I	überlebten	58,9% der Frauen nach prophylaktischer Behandlung	5 Jahre
Im Stad. II	"	50,0 %	"
Im Stad. II-III	"	22,2 %	"
Im Stad. III	"	17,2,%	"
Im Stad. ?	"	55,1 %	"

Der Prozentsatz der Überlebenden nach kurativen Hormongaben war verständlicherweise geringer als nach der prophylaktischen Behandlung.

Im Stad. I überlebten 27,7% der Frauen nach Hormonkur 5 Jahre
Im Stad. II " 20,4 % " " "
Im Stad. II-III, III, und Stad ? überlebte je 1 Frau 5 Jahre

TABELLE 6

		LEBENSDAUER	
		unter 5 J.	über 5 J.
Stad. I	Prophylaktisch behandelt wurden	16	23
	Kurativ " "	13	5
Stad. II	Prophylaktisch " "	82	82
	Kurativ " "	35	9
Stad. II-III	Prophylaktisch " "	14	4
	Kurativ " "	5	1
Stad. III	Prophylaktisch" "	24	5
	Kurativ " "	5	1
Stad. ?	Prophylaktisch" "	13	16
	Kurativ " "	3	1

VI. Zeit zwischen Operationstag und Beginn der Hormontherapie

Die postoperative Hormonbehandlung erstreckte sich über Monate und Jahre.

Die Hälfte aller Frauen, 182 von 357 = 52,1 % wurde 1 bis 4 Monate nach der Operation mit Hormonen behandelt.

Die meisten Frauen, 152 von 182 = 83.5 % wurden innerhalb dieser Zeit prophylaktisch behandelt.

Praeoperativ wurden nur 3 Frauen behandelt.

Die erste Reihe von TABELLE 7 gibt die Zeit in Monaten und Jahren zwischen Operationstag und Beginn der hormonalen Behandlung, die zweite Reihe die Zahl der in dieser Zeit behandelten Frauen wieder. Darunter werden die Verhältnisse graphisch dargestellt.

TABELLE 7

	Monate nach d. Operation						Jahre nach d. Operation				
	Bis 2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	1-2	2-3	3-4	4-5	5+
Zahl d. Frauen	126	56	31	22	15	9	52	19	7	10	10

VII. Frühzeitige Hormonbehandlung und 5-Jahresüberlebensdauer

Es wurde festgestellt, daß diejenigen Frauen, die 5 Jahre überlebten, zum größten Teil die gleichen waren, wie die, welche frühzeitig behandelt wurden.

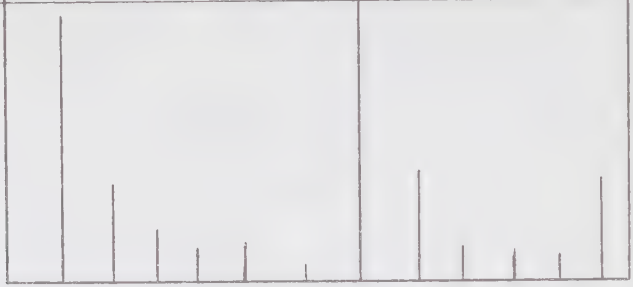
Es ist also möglich, daß eine frühzeitige Hormontherapie im Anschluß an die Operation die 5-Jahresüberlebensdauer günstig beeinflußt.

69 von allen 182 (= 37,8 %) 5 Jahre überlebenden Frauen erhielten die Hormone frühzeitig (innerhalb von 4 Monaten) nach der Operation.

Die erste Reihe von TABELLE 8 gibt die Zeit in Monaten und Jahren zwischen Operationstag und Beginn der Hormontherapie wieder. Reihe zwei läßt die Zahl der 5 Jahre überlebenden Frauen, die in der entsprechenden Zeit behandelt wurden, erkennen. Darunter werden die Verhältnisse graphisch dargestellt.

TABELLE 8

	Monate nach d. Operation						Jahre nach d. Operation				
	Bis 2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	1-2	2-3	3-4	4-5	5 +
Zahl d. Frauen	52	17	9	5	7	3	20	6	5	4	19



VIII. Die 5-JahresÜberlebensdauer in beiden Gruppen

Die durchschnittliche 5-JahresÜberlebensdauer bei Frauen, die eine Hormontherapie erhielten, war niedriger als bei Frauen ohne Hormontherapie. So überlebten nur 41,1 % der Frauen 5 Jahre bei hormonaler Behandlung, während bei den Patientinnen, bei denen keine Hormontherapie durchgeführt wurde, 53,2 % die 5-Jahres-Grenze erreichten.

Andere Verhältnisse fanden sich jedoch im Stadium II. Hier überlebten mehr Frauen nach hormonaler Behandlung als Frauen des gleichen Stadiums ohne Hormone.

Aus TABELLE 9 ergibt sich die Verteilung der 5 Jahre überlebenden Frauen in beiden Gruppen (nach Stadien geordnet).

TABELLE 9

Ohne Hormone		Mit Hormonen	
Stad. I	114 von 165 = 69,0 %	Stad. I	28 von 57 = 49,1 %
" II	56 von 150 = 37,3 %	" II	91 von208= 43,7 %
" II-III	6 von 11 = 54,5 %	" II-III	5 von 24 = 20,8 %
" III	5 von 17 = 29,4 %	" III	6 von 35 = 17,1 %
" ?	13 von 23 = 56,5 %	" ?	17 von 33 = 53,1 %
GESAMT	194 von 366 = 53,2 %	GESAMT	147 von 357=41,1 %

C) DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wird versucht festzustellen, ob durch die Hormontherapie beim Brustkrebs eine Verbesserung der Operations- und Bestrahlungsergebnisse eingetreten ist (die Verbesserung der Ergebnisse drückt sich in dieser Arbeit in der Erhöhung des Prozentsatzes der Frauen aus, die die 5-Jahresgrenze postoperativ überlebten).

Die Hormontherapie hat neben der chirurgischen und Bestrahlungsbehandlung eine rein unterstützende Funktion und ist wegen ihrer Nebenwirkungen nur für fortgeschrittene bzw. gefährdete Fälle reserviert. Da Hormone also nur kombiniert mit anderen therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung des Brustkrebses benutzt werden, befinden sich in der Literatur keine Statistiken, die den Wert der Hormontherapie an sich eindeutig beweisen.

Für die Wahl der Hormonart (Androgene oder Östrogene) scheint die Bestimmung des Geschlechtschromatins (BARR Test) wichtig zu sein.

REGELE, H., DOMANIG u. Mitarb. fanden, daß etwa die Hälfte von 400 Frauen, die wegen Brustkrebs behandelt wurden, Zellen "weiblichen" chromosomalen Geschlechtes hatten. Dreiviertel aller Patientinnen mit " weiblichen" Zellen, die mit Androgenen behandelt wurden, überlebten die Operation 5 Jahre. Dagegen erlebte nur ein Drittel der Frauen mit "männlichen" Zellkernen fünf Jahre postoperativ nach Östrogengaben (veröffentlicht 1963).

Bei BOHLE, A., GROSS, F., MAHRINGER, W. und TREBBIN lagen die entsprechenden Ergebnisse bei zwei Drittel (d.h. zwei Drittel der Frauen mit Zellen "weiblichen" chromosomalen Geschlechtes überlebten nach Androgengaben die Operation fünf Jahre) (veröffentlicht 1964).

Der BARR Test nach REGELE und Mitarbeitern ergab, daß die Hälfte aller an Brustkrebs erkrankten Frauen Zellen "männlichen " chromosomalen Geschlechtes aufweisen. Daraus folgt, daß fünfzig Prozent der an Brustkrebs erkrankten Frauen von vornherein eine schlechtere Prognose haben.

Um nachzuweisen, ob die Hormontherapie Vorteile bringt, vergleichen wir die Ergebnisse der 5-JahresÜberlebensdauer bei Patientinnen, die operiert, bestrahlt und zusätzlich mit Hormonen behandelt wurden, mit denen der 5-JahresÜberlebensdauer bei Patientinnen, die nur operiert und bestrahlt wurden.

Bei diesem Vergleich muß man berücksichtigen, daß sich beide Gruppen verschieden zusammensetzen, also einer Auswahl in der Bewertung der 5-JahresÜberlebensdauer unterliegen. So waren die Frauen, die mit Hormonen behandelt wurden,

1) zum größten Teil im Stadium II, II-III, und III, die nicht mit Hormonen behandelten Frauen hauptsächlich im Stadium I (siehe Tabelle I); das bedeutet, daß das Mamma-Carcinom bei der Gruppe von Patientinnen, die Hormone erhielten, im allgemeinen fortgeschrittener war.
2) jünger als die Frauen, die keine Hormontherapie erhielten. Ihr Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Operation 53 Jahre. Nach R. BAUER ist der Verlauf des Brustkrebses bei jüngeren Frauen maligner, als bei älteren (siehe TABELLE 3 und Abb. I, II u. III).
3) nicht alle prophylaktisch behandelt. Bei 21,9 % der Frauen wurde mit der Hormontherapie gewartet, bis es zur Metastasierung des Tumors kam (siehe TABELLE 4)!

Von allen mit Hormonen zusätzlich behandelten Frauen (im Stad. I bis III) überlebten trotz ihrer (mit der anderen Gruppe verglichen) ungünstigeren Ausgangslage 41,1 % fünf Jahre. Ohne Zusatztherapie überlebten 53,2 % fünf Jahre nach der Operation (siehe TABELLE 9).

Da viele Autoren (K.H. BAUER u.a.) der Ansicht sind, daß die Hormontherapie im (histologisch gesichertem !) Stad. I unnötig ist, interessiert besonders der Wert der Hormontherapie bei Frauen im Stadium II der Erkrankung.

Wie aus TABELLE 9 zu entnehmen ist, waren die Verhältnisse für Frauen von beiden Gruppen im Stadium II folgende:

Mit Hormonbehandlung überlebten 43,7 % der Frauen (91 von 208) 5 Jahre postoperativ, gegenüber 37,3 % (56 von 150) ohne Hormonbehandlung.

Der Unterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant. ($t = 1,17$ Wahrscheinlichkeit um 75 % und damit nicht ausreichend.)

Nun ist die Zahl der verschollenen Patientinnen so groß, daß sie in die Rechnung einbezogen werden muß. Die Verteilung der Verschollenen auf die einzelnen Stadien ist folgende:

Mit Hormonbehandlung		Ohne Hormonbehandlung	
Stad. I	9 Pat.	Stad. I	15 Pat.
Stad. II	30 "	Stad. II	3 "
Stad. II-III	3 "	Stad. II-III	0 "
Stad. III	9 "	Stad. III	0 "
Stad. ?	10 "	Stad. ?	2 "
	61 "		20 "

Im Stadium II wurden von insgesamt 33 Frauen 24 prophylaktisch und 6 kurativ mit Hormonen behandelt. 3 Frauen wurden nicht mit Hormonen behandelt.

Die Prozentsätze der 5 Jahre überlebenden Frauen im Stadium II könnten sich bei Einberechnung der Verschollenen bis zu folgenden extremen Grenzen verschieben:

a) wenn alle 30 verschollenen Frauen im Stadium II die 5-Jahresgrenze überlebten: 50,8 %

b) wenn dieselben Frauen die 5-Jahresgrenze nicht überlebt hätten: 38,2 %

Vergleich zwischen diesem Ergebnis und dem Resultat des Pathologischen Instituts der Universität Tübingen:

Das vorliegende Ergebnis wurde mit dem Resultat des Pathologischen Institus der Universität Tübingen verglichen (728 Fälle : 423 ohne und 305 mit zusätzlicher Hormontherapie).
Die Stadieneinteilung im Pathologischen Institut wurde anders als bei uns vorgenommen (SCHÖLL, A., FISCHBACH, H., RIEKERT, BOHLE, A.).

> Zum Stad.I wurden Frauen gerechnet, deren Lymphknoten nicht betroffen waren, während alle Patientinnen, deren Lymphknoten befallen waren - gleich welchen Ausmaßes und welcher Lokalisation - zum Stad. II gezählt wurden.

Demnach sind im Stad. II des Pathologischen Instituts die Stadien II, II-III und III unserer Einteilung zusammengefaßt. Die oft als Stad. IV bezeichnete Erkrankungsstufe wird im Pathologischen Institut zum Stad. II, bei uns zum Stad. III gerechnet. Die Ergebnisse der 5-Jahresüberlebensdauer der Frauen in allen Stadien zusammen waren nahezu mit unseren Ergebnissen identisch.

So überlebten 54,1 % der Frauen ohne bzw.
40,6 % der Frauen mit Hormonbehandlung
fünf Jahre postoperativ.

Unsere entsprechenden Ergebnisse waren:
53,2 % ohne und
41,1 % mit Hormonbehandlung (siehe TAB. 9)

Betrachtet man gesondert den Prozentsatz der Überlebenden im Stad. II, so machen sich in den Ergebnissen Unterschiede bemerkbar.

Der Prozentsatz der Überlebenden im Stad. II war 30,0 %
Unser Prozentsatz betrug 43,7 %

Dafür mag die unterschiedliche Auffassung des Stad. II bei uns und

im Pathologischen Institut verantwortlich sein (s.S.44). Bei Einbeziehung der Stadien II - III und III in unser Stadium II bleibt immer noch ein höherer Prozentsatz (38 %) an 5-Jahresheilungen, als im Stadium II des Pathologischen Instituts: Dieser Unterschied ist wiederum nicht signifikant!

TABELLE 10

Die Ergebnisse der Untersuchungen der 5-Jahresüberlebensdauer des Pathologischen Instituts:

Ohne Hormone		Mit Hormonen	
Stad. I	135 von 163 = 82,0 %	Stad. I	59 von 82 = 72,0 %
Stad. II	94 von 260 = 36,1 %	Stad. II	65 von 223= 29,9 %
GESAMT	229 von 423 = 54,1 %	GESAMT	124 von 305= 40,6 %

Unsere Ergebnisse:

Ohne Hormone		Mit Hormonen	
Stad. I	114 von 165 = 69,0 %	Stad. I	28 von 57 = 49,1 %
Stad. II	56 von 150 = 37,3 %	Stad. II	91 von 208= 43,7 %
Stad. II-III	6 von 11 = 54,5 %	Stad. II-III	5 von 24 = 20,8 %
Stad. III	5 von 17 = 29,4 %	Stad. III	6 von 35 = 17,1 %
Stad. ?	13 von 23 = 56,5 %	Stad. ?	17 von 33 = 53,1 %
GESAMT	194 von 366= 53,2 %	GESAMT	147 von 357= 41,1 %

Vergleich zwischen unseren Ergebnissen und denen anderer Kliniken

Nachfolgende Tabelle gibt den Prozentsatz der fünf Jahre Überlebenden in verschiedenen Stadien nach Operation und Bestrahlung in dreizehn amerikanischen Instituten und Kliniken wieder (WALTMAN, veröffentlicht 1967).

Institut (Autor)	Primär operabel	5-Jahre Überlebende in %		
		Zusammen % (alle Stadien)	Lymphknotenbeteiligung	
			% negativ (Stad. I)	% positiv (Stad. II +
Easton, Pa. (WALTMAN)	209	51+	64+	37,7+
Memorial, N.Y. (ADAIR)	1012	52,6	71,9	38,8
Memorial, N.Y. (URBAN)	800	48+	80=	40 =
Pennsylvania (BOYD)	380	31,7+	60,6+	22,5+
Emory (BROWN)	1250	61 =	81 =	52 =
Michigan (BRYANT)	440	50,7+ 58,4 =	75,6+ 82,7 =	30,5+ 38,7 =
Columbia (HAAGENSON)	495	48,7+	71+	34,8+
Mayo Klinik (HARRINGTON)	7325	51,2	78,3	32,5
Lowa (HICKEY)	913	46,8+	68,7+	33,1+
Illinois (HUMPHREY)	369	47+	62+	38,5+
Johns Hopkins (LEWISON)	189	46+	71+	34+
California (SHIMKIN)	800	45,4	72,5	30,7
Massachusetts (TAYLOR)	895	48+	69+	32+

\+ bedeutet 5-Jahresüberlebensdauer ohne Rezidive
= " " " mit oder ohne Rezidive

Unsere Ergebnisse liegen innerhalb des Durchschnittwertes der obigen Tabelle.

Folgerung für den Wert der Hormontherapie

Obwohl der Prozentsatz der Überlebenden Frauen (in allen Stadien zusammen) nach Hormontherapie im Durchschnitt niedriger war, als

als der Prozentsatz der Überlebenden Frauen ohne Hormontherapie, könnten durch die Zusatztherapie, besonders für Frauen im Stad. II, bessere Ergebnisse erzielt werden, selbst wenn man die 30 verschollenen Frauen im Stad. II als nicht überlebend berechnet, bleibt ein Prozentsatz an Überlebenden im Stad. II nach Hormontherapie, der den entsprechenden Prozentsatz ohne Hormontherapie, wenn auch geringfügig, übertrifft.

Besonders für Stad. II liegen also Hinweise vor, daß die Hormontherapie gewisse Vorteile bringt, die in der Erhöhung der Prozente der 5 Jahre Überlebenden zum Ausdruck kommen.

D) ZUSAMMENFASSUNG

Zwischen dem 1.1.1949 und 30. 12. 1961 wurde im Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen von 723 Kranken mit operiertem und bestrahltem Brustkrebs ungefähr die Hälfte zusätzlich mit Hormonen (fast ausschließlich Androgene) behandelt.

Die Ergebnisse der 5-Jahresüberlebensdauer bei Frauen, die operiert, bestrahlt und zusätzlich mit Hormonen behandelt wurden, wurden verglichen mit den Resultaten von Frauen, die keine Zusatztherapie erhalten hatten.

Ohne Zusatztherapie überlebten 53,2 % der Frauen fünf Jahre postoperativ, gegenüber 41,1 % mit Hormontherapie (das gilt für alle Stadien zusammen).

Die unterschiedlichen Prozentsätze der Überlebenden können auf Verschiedenheiten der beiden Gruppen beruhen. Die Frauen, die Hormone erhielten, waren jünger als die Vergleichsgruppe, ihre Mammakarzinome waren mehr fortgeschritten; außerdem wurde die Hormontherapie nicht in allen Fällen prophylaktisch durchgeführt, sondern zum Teil auch massiv gegen aufgetretene Metastasen angewandt.

Im Stadium II war der Prozentsatz der Überlebenden nach Hormontherapie, trotz ihrer schlechteren Ausganslage, etwas höher. (43,7 % mit, gegenüber 37,3 % ohne Hormontherapie). Der Unterschied erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant.

Der Prozentsatz der Überlebenden (für alle Stadien zusammen, mit bzw. ohne Hormontherapie) in dieser Arbeit war mit dem prozentualen Ergebnis der Untersuchungen des Pathologischen Instituts der Universität Tübingen nahezu identisch.

Im Stad. II des Pathologischen Institutes war der Prozentsatz der Überlebenden niedriger als bei uns. Dafür mag die unterschiedliche Definition des Stadium II im Pathologischen Institut verantwortlich sein. Auch ist der Unterschied statistisch nicht signifikant. Unsere Ergebnisse lagen innerhalb des Durchschnittwertes, der sich aus den Untersuchungen verschiedener amerikanischer Kliniken ergab.

Im ganzen gesehen ergeben sich Hinweise, aber nicht Beweise für den Nutzen zusätzlicher Hormontherapie bei der Behandlung des Brustkrebses.

LITERATURVERZEICHNIS

BAUER, K.H. : "Das Krebsproblem"
Springer Verlag (1963) Berlin-Göttingen-Heidelberg.
Seite 763-764

BAUER, R. : Über die Strahlenbehandlung von lokalen Rezidiven und Metastasen beim operierten Brustkrebs.
Strahlentherap. Bd. 78 (1949)
Seite 401-412

BAUER, R. : Die Bestrahlungstechnik beim Brustkrebs.
Strahlentherap. Bd. 83 (1950)
Seite 401-412

BAUER, R. : Zur Frage der prophylaktischen Behandlung des Brustkrebses mit Testosteron.
Strahlentherap. Bd. 87 (1952)
Seite 59-61

BECKETT, V.L.
BRENNAN, M.J. Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses mit Fluoxymesteron (Halotestin) oder 9-alpha-fluoro-11-beta-hydroxy-alpha-methyltestosteron.
Surg. Gynec. Obstet. Bd. 109 (1959)
Seite 235-239

BECLERE, H. : Die postoperative Röntgentherapie des Brustkrebses.
Strahlentherap. Bd. 89 I. (1964)
Seite 62-68

BOHLE, A., GROß, F.,
MAHRINGER, W.
TREBBIN, H. Zur Bedeutung der BARR'schen Zellkernkörper beim Brustkrebs der Frau.
Deutsche Med. Woschr. Bd. 89.I (1964)
Seite 1215 - 1217

BOHLIG, H. : Ergebnisse der Strahlenbehandlung des Brustkrebses.
Strahlentherap. Bd. 96 (1955)
Seite 64-74

BUTENANDT, A.
DANNENBERG, H.: Die Biochemie der Geschwülste
Handbuch der Allgemeinen Parhologie
Bd. 6 Teil 3, Springer Verlag (1956)
Berlin-Göttingen-Heidelberg
Seite 143-144 u. 148-153

CHAMORRO, A. : Behandlung des Mamma-Karzinoms, Indikationen zur Androgentherapie.
Strahlentherap. Bd. 83 (1950)
Seite 437-440

DEGEN, K.H. : Über den Brustkrebs unter Berücksichtigung eines Krankengutes von 21 Jahren der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen.
Tübingen Med. Diss. (1952)

DICK, W. : Allgemeine Geschwulstlehre
Lehrbuch der Chirurgie. 5. Auflage
Herausgegeben von: HELLNER, H., NISSEN, R., VOSS-SCHULTE.
Georg Thieme Verlag (1967) Stuttgart
Seite 82 - 83

DOMAGK, G. : Die experimentelle Geschwulstforschun.
Handbuch der Allgemeinen Pathologie
Herausgegeben von: BÜCHNER, F., LETTERER, E., ROULET, F.
Bd. 6 Teil 3, Springer Verlag (1956)
Berlin-Göttingen-Heidelberg
Seite 262-263 und 324

FISCHER, W. : Die Ätiologie der Geschwülste.
Handbuch der Allgemeinen Pathologie
Herausgegeben von : BÜCHNER, F., LETTERER, E., Roulet, F.
Bd. 6 Teil 3, Springer Verlag (1956)
Berlin-Göttingen-Heidelberg
Seite 429-430

GERHARTZ, H. : Ergebnisse der Behandlung des Mammakarzinoms mit Corticosteroiden.
Med. Klinik Bd. 55 (1960)
Seite 1960-1967

HAMPERL, H. : Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie.
24/25 Aufl. Springer Verlag (1960)
Berlin-Göttingen-Heidelberg
Seite 752

HINTZE, A. : Unsere Fortschritte bei der Behandlung des Brustkrebses durch Nachbestrahlung.
Strahlentherap. Bd. 41 (1923)
Seite 601-646

HOLFELDER, H. : Ist die postoperative Bestrahlung beim Mammakarzinom berechtigt?
Strahlentherap. Bd. 22 (1926)
Seite 667-688

IBRAHIM, Z. : Über die Ergebnisse der postoperativen Bestrahlungsbehandlung des Brustkrebses in den Jahren von 1.1.1949 bis 31.12.1958
Tübingen Med. Diss. (18.2.1966)

JÜNGLING, O. : Die Röntgenbehandlung in der Chirurgie
Strahlentherap. Bd. 14 (1923)
Seite 761-799

JÜNGLING, O. : Ist die Prophylaktische Nachbestrahlung beim Brustkrebs berechtigt?
Strahlentherap. Bd. 22 (1926)
Seite 653-666

KAUTZ, H.D. (Herausgeber) Androgene und Östrogene in der Behandlung des metastasierenden Brustkrebses.
J. Amer. Med. Assoc. Bd. 172 (1960)
Seite 1271-1283

KENNEDY, B. : Fluoxymesterone therapy in advanced breast cancer.
New England J. Med. Bd. 259 (1958)
Seite 673-675

KLEINSCHMIDT, O. : Operative Chirurgie.
3. Aufl. Springer Verlag (1948)
Berlin-Göttingen-Heidelberg
Seite 842-843

KRAHE, M. : Wirkung der Cytostatica auf Gewebekulturen und Ergebnisse des Krebs-Chemotherapie-Resistenztestes.
Therapie maligner Tumoren.
Herausgegeben von : MEYTHALER, F.
Bd. 1 Ferdinand Enke Verlag (1966) Stuttgart
Seite 152

KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1966)
Seite 198-204

LEWISON, E.F., GROW, J.L. : Die Hormonbehandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses.
Vergleichende Therapie mit Testosteron und mit zwei experimentellen Androgenen.
Amer. Surg. Bd. 26 (1960)
Seite 178-238

MARTZ, G. : Der heutige Stand der Therapie des Brustkrebses.
Schweiz. Med. Wschr. Bd. 90 (1960)
Seite 1277–1281

MAWIADU, Anna: Behandlungsergebnisse nach prae- und postoperativer Röntgenbestrahlung des Brustkrebses.
Tübingen Med. Diss. (1963)

MUNTEAN, H. : Die praeoperative Röntgenbestrahlung des Mammakarzinoms .
Georg Thieme Verlag (1961) Stuttgart
Seite 1–6

NATHANSON, Ira, KELLY, R. : Hormonal treatment of cancer.
New England J. Med. Bd. 248 (1950)
Seite 135–145

NISSEN, R.: Lehrbuch der Chirurgie. 4. Aufl.
Herausgegeben von HELLNER, H., NISSEN, R., VOSS-SCHULTE
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1964)
Seite 438–450

NISSEN-MEYER, R. : Prophylaktische endokrine Behandlung des Brustkrebses.
Clin. Radiol. (Edinb.) Bd. 15 (1964)
Seite 152–160

PEARSON. O., LI, C. MacLean, LIPSET WEST : Management of metastasing mammery cancer.
J. Amer. Med. Assoc. Bd. 159 (1955)
Seite 1701–1704

PERTHES, J. : Zur Biologie und Klinik der Röntgentherapie des chirurgischen Brustkrebses.
Strahlentherap. Bd. 15 (1923)
Seite 695–714

PFEIFFER, J. : Der virilisierende Effekt bei Hormonbehandlung des weiblichen Brustkrebses.
Therapie der Gegenwart Bd. 99 (1960)
Seite426–429

POPPE, H. GREGL, A. : Der Wert einer frühzeitigen Hormonumstimmung durch Ausschaltung der Ovarien und Applikation von Androgenen Hormonen.
Starhlenther. Bd. 110 (1959)
Seite 16–33

PORRIT, A. :	Breast carcinoma; surgery or science? J. Faculty Radiol. (London) (1958) Seite 957-966
PRINZ, H. :	Zum heutigen Stand der Diagnose und Therapie des Brustkrebses Therapie der Gegenwart Bd. 97 (1958) Seite 353-363
PYRAH, L. :	Hormones and cancer of the Breast. Acta Chirurg. Belg. Bd. 57 (1958) Seite 554-574
REGELE, H., DOMANIG, E. LORBECK, W. :	Aktuelle Fragen in der Hormontherapie des Mammakarzinoms. Chirurg Bd. 34 (1963) Seite 199-201
SCHMIDT-ÜBERREITER Erna :	Indizierte und kontraindizierte Hormonbehandlung des Mammakarzinoms. Wien Med. Wschr. (1952) Seite 167 -172
SCHÖLL, A., FISCHBACH, H., RIEKERT, H., BOHLE, A. :	Der Geschlechtstyp der Mammakarzinomzellen Hessisches Ärzteblatt Heft 10 Bd. 11 (Okt. 1967) Sonderdruck
SEGALLOFF, A., WEETH, BOWERS, RONGONE, MURISON	Hormone therapy in cancer of the breast. Cancer (Philadelphia) Bd. 11 (1958) Seite 1187-1189
STOLL, B., A. :	Ein klinischer Versuch mit Trijodthyronin als Hormonverstärker beim fortgeschrittenen Mammacarcinom. Brit. J. Cancer Bd. 16 (1962) Seite 436-440
STÖTTER, G., MAYTHALER, F. :	Hormone und Anabole Substanzen. Therapie maligner Tumoren. Herausgegeben von : MAYTHALER, F. Bd. 1 Ferdinand Enke Verlag (1966) Stuttgart Seite 944
STRONG, J.A. :	Hormonelle Krebskontrolle-Symposium. Proc.Roy.Soc.Med. (London) Bd. 56 (1963) Seite 665-670

VOLK, H., CIPRUT, S. ESCHER, G. : Hormontherapie bei fortgeschrittenem Brust - krebs. Wirkung von 11-beta-hydroxy-17-alpha-methyltestosteron, vergleichen mit Fluoxymesteron, auf den klinischen Verlauf und seine Auswirkung auf den Stoffwechsel von Stickstoff und Elektrolyten.
Cancer (Philadelphia) Bd. 15 (1962)
Seite 726-732

WALTMAN, C.A. : Results of treatment of cancer of the female breast.
Cancer Bd. 20 No. 7 (1967)
Seite 1056-1059

WILKENING, K. : Beitrag zur postoperativen Bestrahlung des Mammakarzinoms.
Strahlenther. Bd. 127 (1968)
Seite 27-38

WILSON, R.A. : Die Rolle von Östrogen und Progesteron beim Brust-und Genitalkarzinom.
J. Amer. Med. Ass. Bd. 182 (1962)
Seite 327- 331

WITT, J.A., GARDNER, B., GORDON, S., GRAHAM, W.: Die sekundäre Hormontherapie bei disseminiertem Brustdrüsenkarzinom. Vergleich von Hypophysektomie, Wiederherstellungstherapie, Östrogenen und Androgenen.
Arch. Intern. Med. Bd. 111 (1963)
Seite 557-563

ZANELLA, E. PERRACHIA, A., CHIAMPO, L. : Über die Bedeutungslosigkeit des Geschlechtschromatins für die Behandlung von Tumoren hormonabhängiger Organe.
Ztschr. Krebsforsch. Bd. 64 (1961)
Seite 83-87

LEBENSLAUF

Am 12.9.1938 wurde ich, Khalid Tucktuck als Sohn des Apothekers Habib Tucktuck in Nablus-Palästina geboren. Nachdem ich das Abitur 1955 in einem amerikanischen Internat in Westjordanien bestanden hatte, erhielt ich von einem kalifornischen College ein Stipendium für zwei Jahre.

1957 bekam ich eine Studienbeihilfe mit Gebührenerlaß an einem weiteren kalifornischen College, sodaß ich von 1955 bis 1959 in den USA blieb. Dort habe ich Chemie als Hauptfach und Zoologie als Nebenfach studiert. Ende 1960 kam ich nach Deutschland.

1960/1961 begann ich an der Universität Tübingen mein Medizinstudium.
1964 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung (Physikum).
Am 6. August 1968 schloß ich die Ärztliche Prüfung ab.

Druck: Polyfoto Dr. Vogt KG
Stuttgart 1, Königstraße 19 a
Telefon 291063

Druck: Polyfoto Dr. Vogt KG
Stuttgart 1, Königstraße 19 a
Telefon 291063